

BESLUT
2011-09-22

Dnr Ö 25-2011

KLAGANDE

Landstinget i Uppsala län
Box 602
751 85 Uppsala

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Uppsala beslut den 20 juli 2011, dnr 2011/150

SAKEN

Prövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen)

Projekt: Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multipel ökande dosstudie för att bedöma säkerhet, tolerans, immunogenicitet, farmakodynamisk respons samt farmakokinetik av intravenösa infusioner med BAN2401 till patienter med mild till måttlig Alzheimers sjukdom

Projektnummer/identitet: BAN2401-A001-101
Version nummer: 3.0, 14 Jan 2011
EudraCTnr: 2010-024106-35

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga

Ansökan gäller en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad klinisk prövning av fas 1-karaktär som avser att bedöma säkerhet, tolerans och farmakodynamiska/kinetiska aspekter på en ny monoklonal (genetiskt identisk) antikropp som riktar sig mot ett protein i hjärnan och kan tänkas erbjuda behandling vid Alzheimers sjukdom.

Studien innehåller två delar som delvis går in i varandra. I den inledande endosstudien (Single Ascending Dose, SAD) ger man grupper om åtta patienter en enda dos av substansen. Sex grupper av patienter kommer sekventiellt att få ökande doser. I den andra delstudien avses fyra grupper av patienter om åtta i vardera gruppen att få multipla doser (Multiple Ascending Dose, MAD), fyra doser med substansen med fyra veckors intervall. De olika grupperna får olika dosstorlek. Endast patienter som kan ge eget informerat samtycke kommer att tillfrågas. Delstudie två kommer att starta efter att två grupper i delstudie ett (den som fått en specifik dos samt den som fått nästa högre dos) utvärderats, minst fyra veckor efter den givna dosen. Detta innebär att de två studierna griper in i varandra tidsmässigt. Behandlingen ges som intravenösa injektioner på sjukhus och patienterna observeras under 24 timmar på sjukhus efter första injektionen. I SAD görs uppföljning av patienterna vid sammanlagt åtta tillfällen under 180 dagar och förutom klinisk undersökning, rutinlaborationer och EKG ska ett antal frågeformulär, som mäter känsloläge och minnesfunktion, genomföras. Vidare görs

magnetrontgenundersökning av hjärnan vid minst fyra tillfällen. Förutom att serier av blodprov tas för mätningar av bl.a. antikropp i blodet görs undersökning av ryggmärgsvätska genom lumbalpunktion upprepade gånger. I MAD ges således läkemedel var fjärde vecka och uppföljning sker upp till 265 dagar. I denna delstudie observeras patienterna vid andra till fjärde doseringstillfället under nio timmar på sjukhus. Mellan besöken kontaktas patienterna också per telefon angående bl.a. välbefinnande. Patienterna informeras och tillfrågas om studiedeltagande i samband med läkarbesök och innan de randomiseras till studieläkemedel eller placebo (förhållandet 3 till 1) görs sedvanlig klinisk undersökning samt rutinlaborationer och magnetrontgenundersökning. Studien kommer att pågå förutom i USA, i ett flertal europeiska länder. Vid ansökningstillfället har 39 patienter i USA redan fått antikroppen och liknande monoklonala antikroppar har prövats på ett stort antal patienter (cirka 2 000). Man menar att de för dessa liknande substanser rapporterade biverkningarna också kan förekomma med den nya antikroppen. Sådana biverkningar är i första hand en vätskeansamling i ett begränsat hjärnområde liksom mikrobldningar i hjärnan. Biverkningar av detta slag, som kan ge upphov till försämring av patientens hjärnfunktion, kan observeras vid magnetrontgenundersökning. Vidare finns risk för överkänslighetsreaktioner, ökning av mjältens vikt m.m. Blodprover kommer att samlas för DNA-analyser i en biobank i USA. Blodprover kommer att analyseras i Belgien. I ansökan (p. 2:1) uppges att den andra delstudien inte kommer att startas i Sverige förrän en tilläggsansökan, innehållande preliminära data från SAD och 9-månaders toxikologidata från apor, godkänts av Läkemedelsverket.

Den regionala etikprövningsnämnden har i ett första beslut den 18 maj 2011 konstaterat att av säkerhetsskäl kan endast SAD (med enkel dos) granskas av etikprövningsnämnden eftersom flerdosstudien bygger på resultat från SAD, och begärt in kompletteringar. I beslut den 20 juli 2011 konstaterar nämnden att en inkommen komplettering inte efterkommer kravet på att endast SAD ska genomföras, varför man avslagit ansökan.

Sökanden har överklagat detta beslut och yrkar att få ansökan godkänd i sin helhet, dvs. med avseende på både enkel- och flerdos. Man anför bl.a. att för varje dosnivå i den första studiedelen doseringen inte kan starta förrän säkerheten av samma dosnivå, samt nästa högre dosnivå, utvärderats och befunnits säker och tolererbar under åtminstone fyra veckors uppföljning. Man framhåller också att över 2 000 patienter behandlats med liknande läkemedel, varför man anser biverkningsprofilen väl kartlagd och bedömd som acceptabel. Vidare framhåller man att studien redan påbörjats i USA och att sammanlagt 32 individer behandlats inom fyra dosområden (0.1, 0.3, 1.0, och 3.0 mg/kg).

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Inledningsvis konstaterar Centrala etikprövningsnämnden att den regionala etikprövningsnämndens beslut innebär att man inte godkänt någon av delstudierna. Det huvudsakliga problemet är att man inte vill ta ställning till flerdosstudien innan det fullständiga resultatet från endosstudien föreligger eftersom säkerhetsläget då kan vara ett annat än efter endast fyra veckors observation.

Centrala etikprövningsnämnden konstaterar att studien redan har påbörjats i USA och att numera (enligt överklagandet) 32 patienter har blivit föremål för behandling med olika enkeldoser (0.1-3.0 mg/kg) och därutöver sex patienter behandlats i flerdosstudier med dosen 0.3 mg/kg och man uppger att biverkningarna hittills har varit få. Givetvis kan man därmed inte förutsätta att biverkningsprofilen inte kan vara annorlunda med en längre uppföljningstid. Å andra sidan har liknande substanser, låt vara med något annorlunda antikroppsstruktur, tidigare prövats på många patienter, och biverkningsprofilen på dessa liknande substanser är väl känd. Av dessa biverkningar är dock några inte obetydliga, exempelvis vätskeansamling i lokala delar av hjärnan respektive mikrobldningar som kan tänkas försämra patientens grundsjukdom. Man kommer under studiens gång att söka specifikt efter sådana biverkningar med magnetkameraundersökning vid fyra tillfällen och i fall av sådana blödningar kommer man att göra ett nytt ställningstagande i frågan om huruvida patienten kan fortsätta att delta i studien eller ej. Reaktionen avseende exempelvis överkänslighet kommer att övervakas med initialt 24 timmars observation på sjukhus och därefter 9 timmars observation på sjukhus.

Läkemedelsverket har i beslut den 26 april 2011 gett tillstånd till att studien påbörjas, men det framgår att ett krav är att en tilläggsansökan lämnas in med preliminära data från utfallet av endosstudierna innan flerdosstudierna startas.

I likhet med den regionala nämnden finner Centrala etikprövningsnämnden att man principiellt bör avvakta resultaten av en enkeldosprövning i en fas 1-studie innan man går vidare till en flerdosstudie, eftersom det teoretiskt kan uppstå ett förändrat biverkningsmönster i ett senare skede av uppföljningen. I detta fall kan man dock göra bedömningen att de säkerhetsåtgärder som själva studieupplägget innebär kan ge en tillräcklig säkerhet i den delen. Vidare måste beaktas att en tidsvinst som inte är obetydlig kan uppnås genom det förutsatta studieupplägget. I enlighet med ansökan och Läkemedelsverkets beslut måste man uppfatta saken så att den andra delen inte kommer att initieras i Sverige förrän ett tilläggsgodkännande från Läkemedelsverkets sida lämnats efter en redogörelse för preliminära resultat av endosstudierna.

Den kontroll som Läkemedelsverket kommer att göra med avseende på utfallet av endosstudierna får enligt nämndens mening anses tillfyllest. Med beaktande härav finner nämnden, vid den avvägning av risker mot vinster som nämnden har att göra, att i detta fall vinsterna överväger.

Nämnden konstaterar vidare att prover med DNA-innehåll kommer att sparas i en biobank i USA. Det framgår dock inte om en biobanksansvarig utsetts i Sverige som har att beakta att proverna skyddas enligt svensk biobankslag.

Dnr Ö 25-2011

Med ändring av Regionala etikprövningsnämndens i Uppsala beslut godkänner Centrala etikprövningsnämnden den forskning som avses med ansökningen på villkor 1) att flerdosstudierna inte påbörjas förrän Läkemedelsverket lämnat sitt godkännande, och 2) att biobanksansvarig utses i Sverige och att bestämmelserna i lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. även i övrigt iakttas.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Lennart Lindgren, Kickis Åhré Älgamo, Gisela Dahlquist, Gunn Johansson, Bo Petersson och Ulrik Ringborg efter föredragning av Gisela Dahlquist. Vid den slutliga handläggningen har dessutom deltagit ersättarna Anitha Bondestam, Pehr Olov Pehrson, Elisabet Andersson, Peter Höglund, Sighild Westman-Naeser, Anders Brändström och Holger Luthman samt juristen Pia Carlsson.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck

Bilaga



1 av 2

BESLUT
2011-07-20

Dnr 2011/150
EudraCTnr 2010-024106-35

SÖKANDE FORSKNINGSHUVUDMAN

Landstinget i Uppsala län
Box 602
751 85 Uppsala

Övriga ingående forskningshuvudmän

Stockholms läns landsting
Västra Götalandsregionen
Region Skåne

Forskare som genomför projektet

Minnesmottagningen Plan 7
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

**UPPGIFTER OM FORSKNINGSPROJEKTET ENLIGT ANSÖKAN
INKOMMEN TILL NÄMNDEN 2011-04-19 OCH MED INKOMMEN
KOMPLETTERING 2011-06-20.**

Projektbeskrivning

Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multipel ökande dosstudie för att bedöma säkerhet, tolerans, immunogenicitet, farmakodynamisk respons samt farmakokinetik av intravenösa infusioner med BAN2401 till patienter med mild till måttlig Alzheimers sjukdom.

Projektnummer/identitet

BAN2401-A001-101, version 3, 14 Jan 2011.

Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala meddelar följande

2011-07-20

2011/150

BESLUT

Nämnden avslår ansökningen och godkänner inte den forskning som anges i ansökan.

Etikprövningsnämndens skäl

Nämnden har i sitt tidigare utlåtande i kompletteringsbeslut daterat 2011-05-18 klargjort att endast den första delen av studien (Single Ascending Dose, SAD) kan av säkerhetsskäl komma ifråga för bedömning.

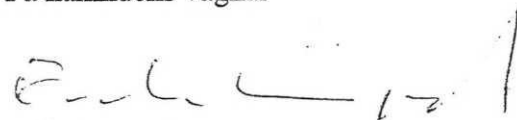
Del 2 (Multiple Ascending Dose, MAD) kan endast provas efter insändande av ny ansökan då resultaten från delstudie 1 är analyserade och bedömda.

Eftersom den aktuella kompletteringen inte efterkommer detta krav avslås ansökan.

BESLUTET FÅR ÖVERKLAGAS

Se bifogad anvisning.

På nämndens vägnar



Erik Lempert
Ordförande

Beslutande

Ordförande: Erik Lempert, f.d. lagman

Ledamöter med vetenskaplig kompetens: Brita Karlström geriatrik, vetenskaplig sekreterare, Rolf Larsson klinisk farmakologi, vetenskaplig sekreterare, Jonas Boberg internmedicin, Jan-Erik Broman psykiatri, Uwe Ewald pediatrik, Carin Muhr neurologi - föredragande, Göran Nilsson internmedicin, Lars Norgren kirurgi, Christer Sundström patologi.

Ledamöter som företräder allmänna intressen: Daniel Didricksson, Jenny Freed, Rolf Nordblom, Per-Olov Rapp, Margaretha Åkerlind Skuteli.

Exp. till: , Geriatriska mottagningen, Ingång 85,
Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala